

Aus der Universitäts-Kinderklinik Erlangen
Direktor: Professor Dr. A. Windorfer

Das Krankheitsbild der Renalen Acidose

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen

1961

Vorgelegt von
Hella Fesefeldt
aus Tübingen



Dekan: Prof. Dr. E. Schreck

Referent: Prof. Dr. O. Hövels

Korreferent: Prof. Dr. A. Windorfer

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Februar 1961

Aus der Universitäts-Kinderklinik Erlangen (Direktor: Prof. Dr. A. Windorfer)

Das Krankheitsbild der Renalen Acidose

The Clinical Picture of Renal Acidosis. — Le tableau clinique de l'acidose rénale.

Von H. FESEFELDT und O. HÖVELS

1935 beschrieb *Lightwood* bei Kindern ein Krankheitsbild, das folgende Symptome zeigte: Anorexie, Gewichtsverlust, Erbrechen, Dehydrierung, Verstopfung und Hypotonie. Er bezeichnete es als idiopathische renale Acidose, weil die Untersuchung der Blutelektrolyte einen erhöhten Chlorid- und erniedrigten Bikarbonatspiegel zeigte, während der Urin-pH immer im alkalischen Bereich lag. Eine Ursache für die Entstehung dieser Veränderungen ließ sich nicht feststellen. 1940 und 1946 veröffentlichte *Albright* Beobachtungen und genaue Untersuchungen über ein ähnliches Krankheitsbild bei älteren Kindern und Erwachsenen. In den folgenden Jahren erschienen mehrere Arbeiten über dieses Gebiet mit weiteren, eingehenden Untersuchungen, Therapievorschlügen und dem Versuch, die Pathogenese und Ätiologie dieses, wie es scheint meist schleichend auftretenden Krankheitsbildes zu klären. Eine Durchsicht der vorhandenen Literatur ergab jedoch, daß es keine Veröffentlichung gibt, welche die bisher gemachten Beobachtungen zusammenfassend darstellt. Dies soll in der vorliegenden Arbeit versucht werden. Die Symptome und der Krankheitsverlauf eines an der Universitäts-Kinderklinik Erlangen beobachteten Kindes bieten für einen solchen Versuch gute Anhaltspunkte.

Eigene Beobachtung

Krankengeschichte: A. W., weiblich, geb. 8. 9. 1955.

Familienanamnese: Die Eltern und zwei jüngere Geschwister sind gesund. Keine Krankheiten in der weiteren Familie bekannt.

Eigenanamnese: Normale Geburt und Entwicklung. Bis auf eine Erkrankung an Stomatitis im August 1957 nie krank gewesen. Im Anschluß daran fiel der Mutter auf, daß das Kind viel und gierig trank. Es verweigerte feste Nahrung und löschte seinen Durst, wenn man die Flüssigkeitszufuhr gewaltsam einschränkte, indem es heimlich die Blumenvasen austrank. In den folgenden Wochen stellte sich nach der Aufnahme von fester Nahrung regelmäßig heftiges Erbrechen ein. Das Kind aß schlecht und nahm ständig an Gewicht ab. Es



Digitized by the Internet Archive
in 2026

wurde auffallend müde, teilnahmslos und mürrisch und klagte über Schmerzen im rechten Fuß. Als das Erbrechen auch nach Aufnahme von Flüssigkeiten auftrat, erfolgte die Einweisung in ein auswärtiges Krankenhaus, von wo die Patientin im Februar 1958 zur Klärung der Diagnose in die Universitäts-Kinderklinik Erlangen überwiesen wurde.

Aufnahmebefund: 2 5/12 Jahre altes Mädchen in stark reduziertem Allgemeinzustand. Erheblich untergewichtig und exsikiert. Turgor und Tonus schlecht, Haut in großen Falten abhebbar. Muskulatur schwach, Unterhautfettgewebe kaum entwickelt. Das Kind macht einen apathischen Eindruck, spricht kaum, ist sehr blaß. Extremitäten frei beweglich, Skelettsystem normal entwickelt. Quadratischer Schädel mit vorspringenden Stirnhöckern. Sinnesorgane ohne krankhaften Befund. Herz und Lunge klinisch unauffällig. Leib weich und eingesunken, Leber und Milz nicht tastbar vergrößert. Reflexe seitengleich auslösbar, Sensorium klar. Mundhöhle reizlos, Zähne altersgemäß entwickelt, aber klein. Rachenring nicht gerötet. Größe 81 cm (Soll: 87 cm). Gewicht 8,4 kg (Soll: 12,3 kg).

Laborbefunde: Im Blutbild leichte hypochrome Anämie, Differentialblutbild unauffällig. BKS 105/131.

Rest-N 24 mg⁰/₀, Gesamteiweiß 5,5 g⁰/₀. Alkalireserve 14 mÄq/l, Chloride 102,6 mÄq/l, Na 142 mÄq/l, K 4,2 mÄq/l, Ca 11 mg⁰/₀, P 4,5 mg⁰/₀. Im Ionogramm fällt eine allgemeine Hyperelektrolytämie auf, die sich im späteren Verlauf noch deutlicher ausprägt. Auf der Kationenseite geht diese hauptsächlich zu Lasten des Na, auf der Anionenseite, die eine verminderte Alkalireserve bei teils normalem, teils erhöhtem Cl-Spiegel zeigt, hauptsächlich zu Lasten des Säurerestes (organische Säuren und SO₄, siehe Abb. 3).

Die Elektrophorese zeigte eine Verminderung der Albumine und eine Vermehrung der Alpha-Globulinfraktionen. Eiweißlabilitätsproben, sowie Kreatinin- und Gesamtbilirubinbestimmung im Bereich der Norm.

Urin: Polyurie und Nycturie, spez. Gewicht 1002—1008, höchste Konzentrationsfähigkeit 1010. In einem Durstversuch betrug die stündliche Wasserausscheidung im Durchschnitt 60—70 ccm. Das spezifische Gewicht des Urins lag fast bei 1000 bis 1004. Auch auf Gabe von 2,5 Einheiten Tonephin konnte keine Änderung von Urinmenge und spezifischem Gewicht erreicht werden.

Urin-pH 7,2—7,4. Harnstoffclearance 42,3 ccm/min, Kreatininclearance 69,3 ccm/min bezogen auf 1,73 qm Körperoberfläche. Ausscheidung von Ca und P im Urin normal bis niedrig, Cl normal, K und Na erhöht. Eiweiß, Zucker und Urobilinogen negativ. Bestimmung der 17-Ketosteroide im Bereich der Norm.

Röntgenuntersuchungen: Intravenöses Pyelogramm, Schädel-, Beckenübersichts- und wiederholte Handwurzelknochenaufnahmen zeigten normale Befunde.

Diagnose: Renale Acidose mit renalem Diabetes insipidus.

Therapie: Wegen des schlechten Allgemeinzustandes wurden in den ersten Wochen Infusionen gegeben. Die Nahrungszufuhr mußte wegen der Appetitlosigkeit und des heftigen Erbrechens durch eine Magensonde erfolgen. Eine hartnäckige Verstopfung wurde mit Gaben von Paraffinöl behoben.

Zur Kompensation der Acidose bekam die Patientin in steigenden Dosen 50—150 ccm Albright'sche Lösung (Natr. citr. 98, Zitronensäure 140, Aqua dest.

ad 1000) und wegen des verhältnismäßig hohen Kaliumverlustes im Urin 3 g Kaliumbikarbonat pro Tag zugeführt. Es wurde für eine dem großen Wasserverlust entsprechende Flüssigkeitszufuhr gesorgt (2—3 l/Tg).

Vitamin D wurde nicht gegeben, da klinisch und röntgenologisch keine Zeichen einer Rachitis nachweisbar waren und keine Störungen im Calcium- und Phosphatstoffwechsel vorlagen. Das Kind erhielt salzlose Kost.

Verlauf: Unter dieser Behandlung besserte sich das klinische Befinden langsam. Das Erbrechen wurde seltener, trat aber immer wieder auf. Die Appetitlosigkeit blieb während der Dauer des Klinikaufenthaltes unbeeinflusst, so daß die Magensonde nicht entfernt werden konnte. Auch Polyurie und Hyposthenurie blieben unverändert. Der Urin-pH verschob sich nicht aus dem neutralen bis alkalischen Bereich. Dementsprechend waren die Ammoniakausscheidung und die Ausscheidung der titrierbaren Säure im Harn erniedrigt. Die Alkalireserve lag einen Monat nach Klinikaufnahme im Bereich der Norm, die Blutsenkung wurde normal.

Im ganzen war das Bild wechselnd, da das Kind bei leichten Infekten zu fieberhaften Schüben neigte, die jedesmal eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes herbeiführten. Es wurde nach sieben Monaten mit einer normalen Serumelektrolytzusammensetzung entlassen. Gewichtszunahme während dieser Zeit 3,7 kg, Längenzuwachs 1 cm.

Nachuntersuchungen: Im Januar 1959 (vier Monate nach Klinikentlassung) trank das Kind nur noch $\frac{1}{3}$ der früher verlangten Flüssigkeitsmenge und erbrach nur zuweilen. Der Appetit war allerdings noch sehr schlecht. Vier Wochen nach der Entlassung hatte die Mutter die Albright'sche Lösung weggelassen, weil das Kind immer danach erbrach. Trotzdem Gewichtszunahme, bis es im Dezember 1958 an einer schweren Grippe erkrankte und stark abnahm. Die Laboruntersuchungen ergaben keine wesentlichen Veränderungen der blutchemischen Befunde (Abb. 3). Der Urin war neutral, spezifisches Gewicht 1002, Eiweiß negativ. Handwurzelknochenaufnahme normal.

Im April 1959 klinisch keine wesentlichen Veränderungen. Das Kind war etwas gewachsen und hatte an Gewicht zugenommen. Tägliche Trinkmenge 800—1000 ccm. Der Appetit war nach wie vor schlecht. Die Blutelektrolytzusammensetzung hatte sich wieder verschlechtert (Abb. 3). Urin-pH 7,02, spezifisches Gewicht 1002. Handwurzelknochen- und Abdomenübersichtsaufnahme wieder normal. Es wurde erneut Albright'sche Lösung und zusätzlich 500 ccm Flüssigkeit pro Tag verordnet.

Im Dezember 1959 erhielten wir von den Eltern schriftliche Auskunft. Das Kind aß zu der Zeit ausreichend und hatte nicht mehr erbrochen. Es war wieder etwas gewachsen und hatte zugenommen, lag aber mit Größe und Gewicht noch unter dem Altersdurchschnitt. Tägliche Urinmenge ca. 1250 ccm, Trinkmenge 2—3 l.

Im April 1960 kam das Kind in sehr gutem Allgemeinzustand zur Nachuntersuchung. Es war für sein Alter noch zu klein, jedoch entsprach das Gewicht dem Längensoll. Das Ionogramm zeigte normale Befunde (Abb. 3). Der Urin-pH lag bei 6,06, spezifisches Gewicht 1000—1005. Handwurzelknochen- und Beckenübersichtsaufnahme ohne Besonderheiten.

Zusammenfassung: Ein bis zum Alter von zwei Jahren gesundes Mädchen erkrankte im Anschluß an eine Stomatitis mit starkem Gewichtsverlust, Poly-

urie und Polydipsie, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Verstopfung und leichtem Fieber. Blut- und harnchemische Untersuchungen ergaben das Bild einer renalen Acidose mit niedriger Alkalireserve, normalen bis erhöhten Chloridwerten, hohem Säurerest sowie Hyperelektrolytämie. Die Ca- und P-Werte im Serum waren immer normal bis hoch, im Urin erniedrigt bis normal. Der K-Spiegel im Blut lag an der unteren Grenze der Norm, die K-Ausscheidung im Urin war hoch. Der Urin war neutral bis schwach alkalisch mit einem spezifischen Gewicht von 1002-1010. Untersuchungen auf Eiweiß, Zucker und von Urinkulturen ergaben negative Ergebnisse. Röntgenologisch ließen sich keine Knochenveränderungen oder Kalkschatten in der Nierengegend feststellen.

Unter Substitutionstherapie mit einem Natriumzitat-Zitronensäuregemisch trat langsame Besserung ein. Während sich die Elektrolytzusammensetzung im Blut weitgehend normalisierte, blieben Hypostenurie und Urin-pH unverändert. Appetitlosigkeit, Verstopfung, Erbrechen und Polyurie gingen zurück.

Die klinischen Erscheinungsbilder der renalen Acidose.

Ähnliche Patienten wie dieses Kind sind in allen Altersstufen beschrieben worden. Handelt es sich dabei um Säuglinge oder Kleinkinder, spricht man meist von einem *Lightwood*-, bei Jugendlichen oder Erwachsenen von einem *Butler-Albright*-Syndrom. Diese beiden Formen werden recht genau auseinandergehalten; sei es, daß man sie rein äußerlich nach ihren verschiedenen Manifestationsformen in verschiedenen Lebensaltern trennt (51, 83), sei es, daß man sie überhaupt als zwei verschiedene Krankheitsbilder darstellt. Die Frage, ob eine Form in die andere übergehen kann, ist noch nicht entschieden (12, 25, 74, 106). *Payne* (72, 73, 74) stellte beide Formen einander folgendermaßen gegenüber: Das *Lightwood*-Syndrom tritt bei Kindern unter einem Jahr mit den klinischen Hauptsymptomen Anorexie, Gewichtsverlust, Erbrechen, Dehydrierung, Verstopfung und Hypotonie auf. Serumchemische Untersuchungen ergeben eine Acidose mit erniedrigtem Bikarbonat- und stark erhöhtem Chloridspiegel. Trotz der Acidose liegt der Urin-pH im neutralen oder alkalischen Bereich. Ferner wird oft eine verschieden stark ausgeprägte Albuminurie beobachtet. Die Urinkulturen sind negativ. Es liegt keine Störung des Calcium- oder Phosphatstoffwechsels vor.

Bei der *Albright*'schen Form sind die hervorstechendsten Symptome schwere Knochenveränderungen und Kalkablagerungen in den Nieren. Dazu kommt häufig Durst und eine auffallende Muskelschwäche. Der Appetit ist meist gut. Die Untersuchung der Blutelektrolyte zeigt ebenfalls eine hyperchlorämische Acidose, wobei die Chloridwerte aber nicht so hoch liegen wie bei der im Kindes-

alter auftretenden Form. Die Urinbefunde zeigen einen neutralen bis alkalischen Urin, Proteinurie, Pyurie und Hämaturie. Die Krankheit tritt jenseits des ersten Lebensjahres auf. Es besteht eine ausgeprägte Störung des Calcium- und Phosphatstoffwechsels: Die Calciumwerte im Blut liegen zwar im Bereich der Norm oder sind nur geringfügig erniedrigt, der Phosphatspiegel liegt aber sehr tief, und beide Ionen werden vermehrt im Urin ausgeschieden.

Schon das oben beschriebene Kind zeigt, daß sich eine derartige Trennung nicht streng aufrechterhalten läßt. Bei Symptomen, die nach *Payne* vorwiegend in den *Lightwood*'schen Komplex gehören, trat die Erkrankung erst nach Abschluß des zweiten Lebensjahres mit sehr früh einsetzender Polyurie und Polydipsie auf. Die Serumchloridwerte waren nur zeitweilig stark erhöht, dagegen fiel eine Steigerung des Säurerestes im Serum auf. Eine Durchsicht der Literatur gibt in dieser Hinsicht weiteren Aufschluß. Die Patienten der verschiedenen Altersstufen zeigen in ihrem Krankheitsbild ebenfalls Symptome aus beiden Formenkreisen. Um eine bessere Übersicht zu erhalten, wurden die beobachteten Patienten in drei Gruppen unterteilt:

Gruppe I: Säuglinge und Kleinkinder, die nach der *Payne*'schen Forderung vor Abschluß des ersten Lebensjahres erkrankten.

Gruppe II: Erwachsene, bei denen der Beginn der Erkrankung (nach dem Auftreten der ersten Symptome zu urteilen) jenseits des 19. Lebensjahres lag.

Gruppe III: Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene, deren Erkrankung zwischen dem zweiten und zehnten Lebensjahr begann.

Bei vielen Patienten der zweiten und dritten Gruppe läßt sich der genaue Krankheitsbeginn nicht mehr eindeutig festlegen, da spezifische Symptome fehlen und zur fraglichen Zeit keine genaueren Untersuchungen gemacht wurden.

Bei einem Vergleich dieser drei Gruppen fällt auf (Abb. 1), daß die Kinder der Gruppe I dem behandelnden Arzt meist unter akuten, oft bedrohlichen Erscheinungen vorgestellt werden. Immer wieder tauchen in den Krankengeschichten Angaben über Erbrechen, Nahrungsverweigerung, Gewichtsstürze, Dehydrierung, Verstopfung und völlige Apathie auf. Diese Gruppe weist die meisten Todesfälle, aber auch die einzigen Dauerheilungen auf (Tabelle 3).

Die Patienten der zweiten Gruppe zeigen Beschwerden, die hauptsächlich durch Knochenveränderungen oder Nierenverkalkung hervorgerufen werden. Schmerzen in der Nierengegend, Ure-

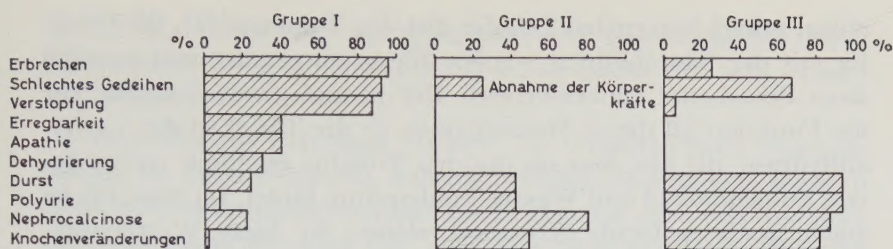


Abb. 1. Prozentuale Häufigkeit der Symptome bei den Patienten der drei Altersgruppen. Bei den Säuglingen und Kleinkindern (Gruppe I) stehen schlechtes Gedeihen, Erbrechen und Verstopfung im Vordergrund, während bei den Erwachsenen (Gruppe II) und Jugendlichen (Gruppe III) Nephrocalcinose und Knochenveränderungen, dazu Polyurie und Durst das klinische Bild beherrschen.

terkoliken, Abgang von Nierensteinen, häufige Knochenbrüche und osteomalacische Beschwerden bis zur Gehunfähigkeit, dazu oft Polyurie und Polydipsie sind hier die häufigsten Symptome.

Bei den Patienten der dritten Gruppe ist das klinische Bild am reichhaltigsten. Alle zeigen schwere rachitische Knochenveränderungen oder eine ausgedehnte Nephrocalcinose. Daneben besteht ein allgemeines Zurückbleiben in Wachstum und Entwicklung, früh einsetzende Polyurie und Polydipsie und — je näher der Kindheit um so häufiger — Erbrechen, Fieberschübe, Dehydrierung und Verstopfung.

Im Folgenden werden die einzelnen Befunde durchgesprochen und an Hand der Literatur erläutert werden.

Die Nierenfunktionen bei der renalen Acidose

Art und Lokalisation der zur renalen Acidose führenden Nierenschädigung.

Aus der zugrundeliegenden Nierenstörung sind alle Symptome abzuleiten und zu erklären. Es handelt sich um eine Schädigung des tubulären Systems, die sich hauptsächlich in der Unfähigkeit der Niere, einen sauren Urin auszuscheiden, ausdrückt. Damit fällt eine der Hauptfunktionen der Niere, nämlich, die im Stoffwechsel ständig anfallenden sauren Äquivalente auszuscheiden und dadurch ein relativ konstantes pH im Körper zu garantieren, aus. Bei der normal arbeitenden Niere geschieht die Säuerung des Urins in

einem scharf begrenzten Teil des distalen Tubulus (44). Gleichzeitig mit der Säurebildung werden Basen eingespart und parallel dazu Bikarbonat rückresorbiert. Der grundlegende Vorgang für die Funktion all dieser Mechanismen ist die Tätigkeit der Carboanhydrase, die aus dem im distalen Tubulus reichlich vorhandenen Kohlendioxyd und Wasser Kohlensäure bildet. Da diese bis zu einem gewissen Grade dissoziiert, stehen der Niere Wasserstoffionen zur Verfügung. Diese werden teilweise zur Ammoniakbildung verwendet. Ammonium wird im Urin ausgeschieden. Dabei wird Natrium rückresorbiert. Dementsprechend ist neben anderen Größen auch die Ammoniakkonzentration im Urin ein Maß für die Fähigkeit des Körpers zur Ausscheidung von Wasserstoffionen und Einsparung von Alkali.

Ein anderer Teil der Wasserstoffionen wird direkt ausgeschieden und ebenfalls gegen Natrium, das rückresorbiert wird, ausgetauscht. Der Harn erhält durch diese Vorgänge einen Überschuß an sauren Valenzen. Dieser wird als titrierbare Acidität bezeichnet.

Bei dem hier beschriebenen Krankheitsbild scheiden die Patienten einen neutralen bis schwach oder stark alkalischen Urin aus. *Albright* und Mitarbeiter (1) führten dieses auf eine primäre Schädigung der Säuerungsmechanismen, das heißt, auf eine Schädigung, die den distalen Teil des tubulären Systems betreffen muß, zurück. Da keine Glukosurie und Aminoacidurie vorlag, schlossen sie eine Mitbeteiligung des proximalen Tubulusabschnittes aus. Diese Theorie wurde in den folgenden Jahren von mehreren Autoren übernommen (19, 20, 22, 38, 43). *Faber* und Mitarbeiter vermuten (27), daß dem Krankheitsbild ein Mangel an Carboanhydrase oder eine Hemmung dieses Fermentes zugrunde liegt (115), so daß in den Tubuluszellen nicht genügend H-Ionen gebildet und ausgeschieden werden können. Das bedingt eine Einschränkung des Na-H-Austausches, Na und HCO_3 werden vermehrt im Urin als Bikarbonat ausgeschieden, und dieser wird alkalisch. Erst durch den hohen Urin-pH wird — sekundär — die NH_3 -Bildung gehemmt. Noch von einer anderen Seite erhielt diese Theorie der Carboanhydrasehemmung nachdrückliche Unterstützung. *Green-span* (34) und *Engel* (26) wiesen auf die Rolle der Sulfonamide bei chronischen Nierenschäden hin. Es ist bekannt, daß Sulfonamide vom Typ des Diamox durch ihre carboanhydrasehemmende Wirkung eine Verminderung von NH_3 - und titrierbare Säureausscheidung im Urin bei vermehrten Bikarbonatverlusten hervorrufen

(9, 32, 62, 77, 90, 107). Zur Frage weiterer Nierenschäden durch Sulfonamide sei hier nur auf *Antopol* (5), *Lucké* (61) und *French* (30) verwiesen.

Stapleton und Peterman (98 bzw. 75) forderten nach Beobachtungen an ihren Patienten, daß die primäre Störung eine mangelhafte Bikarbonatrückresorption sei. Ergänzend dazu veröffentlichten *Latner und Burnard* (53) 1950 eine neue Erklärung über die Art der Nierenschädigung. Sie halten auf Grund verschiedener Versuche und Überlegungen eine Störung der proximalen Bikarbonatrückresorption für den der renalen Acidose zugrundeliegenden Nierenschaden. Diese Darstellung wird in allen neueren Publikationen vertreten und gegenüber der *Albright'schen* Theorie als die wahrscheinlichere hervorgehoben (18, 25, 46, 51, 73, 74, 106). Demgegenüber nehmen *Smith und Schreiner* (96) ebenfalls infolge eingehender Versuche an, daß sowohl die H-Ionen-Produktion im distalen als auch die Rückresorption des Bikarbonat im proximalen Tubulus gestört sind (siehe auch 91, 92). Sie vermuten, daß beim Gesunden beiden Vorgängen der gleiche Mechanismus zugrundeliegt. Möglicherweise ist nach ihrer Ansicht auch die Bikarbonatrückresorption im proximalen Tubulus auf eine Carboanhydrasewirkung zurückzuführen.

Andere Funktionen des proximalen Tubulus, wie die Glukose- und Aminosäurenrückresorption, sind bei diesem Krankheitsbild nicht mit geschädigt. Auch die Bestimmung der Phenolrotausscheidung und endogene Clearanceuntersuchungen für Na, K, Ca, Cl und P ergeben normale Werte.

Partialfunktionen der Tubuli bei renaler Acidose.

Leider sind die Angaben in der Literatur über Bikarbonat-, NH_3 -, titrierbare Säure und pH-Werte im Urin nicht vollständig. Der Urin-pH war jedoch bei fast allen Patienten neutral bis alkalisch. Auch die Ausscheidung von Bikarbonat im Urin war in allen untersuchten Fällen erhöht. Normalerweise scheiden gesunde Nieren bei acidotischer Stoffwechsellage kein Bikarbonat aus. Nach *Hungerland* (44) beträgt die normale NH_3 -Ausscheidung 30—40 mÄq/Tag und kann bei Säurebelastung auf das Zehnfache ansteigen. Einen ganz eindeutigen Beweis für die Funktionstüchtigkeit der Niere hinsichtlich der Säureausscheidung gibt eine experimentelle Belastung mit NH_4Cl .

Polyurie, Polydipsie und Hyposthenurie.

Eine bei vielen Patienten auftretende pitressinresistente Polyurie und Hyposthenurie weist auf den Ausfall einer weiteren Nierenfunktion hin (Tabelle I). Die Niere ist nicht mehr in der Lage, einen konzentrierten Urin auszuschcheiden. Man hat angenommen (1, 2, 53, 89), daß dies eine sekundäre Erscheinung ist, die durch Kalkablagerungen in den Nieren hervorgerufen wird. Danach würden die Zellen des Zwischenstücks der Henle'schen Schleife so geschädigt, daß sie nicht mehr genügend Wasser rückresorbieren können. Diese Erklärung ist bei den Patienten einleuchtend, bei denen Polyurie und Polydipsie erst nach jahrelangem Bestehen der Krankheit auftraten, was bei den meisten Patienten der Gruppe II der Fall war.

TABELLE I
Übersicht über die Häufigkeit von Polyurie und Störungen der Konzentrationsfähigkeit der Niere in den drei Altersgruppen

Gruppe	Polyurie	Konzentrationsfähigkeit		
		Hypo- sthenurie	normal	nicht untersucht
I	7	44	12	28
II	7	14	3	—
III	15	14	1	1

Polyurie und Polydipsie bestanden bei 94% der Patienten der dritten Gruppe. Außerdem zeigten alle diese Patienten bis auf zwei eine Herabsetzung der Konzentrationsfähigkeit der Niere. Das spezifische Gewicht lag durchschnittlich zwischen 1004 und 1010 und überschritt im Konzentrationsversuch die Grenze von 1012 nicht.

Von den 84 Kindern der ersten Gruppe bestanden nur bei sechs Zeichen von übermäßigem Wasserverlust. Die röntgenologischen Untersuchungen ergaben bei drei dieser Kinder beiderseitige Kalkablagerungen in den Nieren, bei zwei weiteren keine Anhaltspunkte für einen pathologischen Befund und wurden einmal nicht durchgeführt. Es ist bei Säuglingen allerdings schwer, eine Polyurie festzustellen. Als objektive Untersuchungsmethode steht uns hier nur die der Konzentrationsfähigkeit der Niere zur Verfügung. Diese ergab bei über der Hälfte der Säuglinge eine Hyposthenurie. Sechs dieser Kinder hatten eine schwere Nephrocalcinose, die sich jedoch nicht in allen Fällen röntgenologisch darstellen ließ, sondern erst bei der Sektion gefunden wurde.

Diese Untersuchungen legen den Zusammenhang zwischen dem Bestehen von Kalkablagerungen und einer Schädigung des Konzentrationsvermögens der Niere auch bei Säuglingen und Kleinkindern nahe. Es ist jedoch noch nicht entschieden, ob eine derartige Störung in der Wasserausscheidung nicht auch Ausdruck eines primären Nierenschadens sein kann (51, 96). Das Bild des eingangs beschriebenen Kindes legt eine solche Vermutung sehr nahe. Röntgenologisch war keine Nierenverkalkung nachweisbar. Das sagt bei den oben angeführten Autopsiebefunden nicht allzu viel aus. Viel stärker spricht jedoch gegen die Annahme eines sekundären Auftretens die Tatsache, daß hier die Polyurie das erste Symptom überhaupt war. Alle weiteren Beschwerden zeigten sich erst in der Folgezeit. Das Trinkbedürfnis war während des ganzen klinischen Aufenthaltes 2—3 l/Tag, das spezifische Gewicht des Urins lag in dieser Zeit zwischen 1002 und 1010 und erreichte im Durstversuch ein Maximum von nur 1004. Wir halten es für unwahrscheinlich, daß sich dieser Befund auf einen sekundären Schaden zurückführen läßt. Es scheint naheliegend, anzunehmen, daß in diesem Fall eine primäre, gleichzeitig mit den anderen Veränderungen auftretende Schädigung der Konzentrationsfähigkeit vorlag (vgl. *De Toni*, 24). Das setzt voraus, daß die schädigende Wirkung sowohl die Tubuluszellen als auch die Zellen des Zwischenstücks betrifft. In dem Versuch, von einer anderen Seite her Aufschluß in diesem Punkt zu erlangen, wurde die Literatur über Diabetes insipidus renalis durchgesehen. Dabei ergab sich, daß bei den meisten Fällen eine solche Erkrankung als isolierte Funktionsstörung auftritt. Acidose und andere Veränderungen werden im Allgemeinen nicht beobachtet (52, 76, 77, 79). Die bei Vitamin D-Intoxikation auftretende Polyurie und Hyposthenurie, bei der oft eine renale Acidose mitbeobachtet wird, läßt sich meist anamnestic abgrenzen (116).

Glomerulusfunktionen bei der renalen Acidose.

Man rechnet die renale Acidose mit Recht zu den tubulären Störungen, da ein glomerulärer Schaden größeren Ausmaßes gewöhnlich nicht nachweisbar ist. *Albright* und Mitarbeiter, und mit ihnen die meisten anderen Autoren, fanden, daß in den meisten Fällen eine leichte glomeruläre Affektion mitbesteht, aber auf Grund ihrer schwachen Ausprägung ganz hinter den tubulären

Schaden zurücktritt. Es handelt sich dabei um eine hartnäckige, leichte Albuminurie, Steigerung des Serum-Rest-N und Verminderung der Werte für Harnstoff-, Kreatinin- und Inulinclearance. Teilweise sind diese Veränderungen, besonders bei Kindern, nur als Zeichen einer Dehydrierung aufzufassen. Eine solche glomeruläre Beteiligung verursacht klinisch keine Symptome und heilt mit dem tubulären Schaden völlig aus.

Lang anhaltende Erhöhung oder langsame Steigerung des Rest-N, womöglich zusammen mit Phosphatretention oder Blutdruck-erhöhung, sind Ausdruck eines allgemeinen Nierenschadens und verschlechtern die Prognose außerordentlich. Sie sind aber nur selten beobachtet worden (7, 12, 79, 106).

Die Folgen der gestörten renalen Acidogenese

Das Serumionogramm bei renaler Acidose.

Durch die hohe Bikarbonatausscheidung im Urin sinkt die HCO_3 -Konzentration im Plasma (Normalwerte für Erwachsene 26 mÄq/l = 57 Vol% CO_2 ; für Kinder 23 mÄq/l = 51 Vol% CO_2). Im Allgemeinen ist das Absinken des Bikarbonat bei diesem Krankheitsbild sehr deutlich und eines der ersten blutchemischen Zeichen, die zu einer Diagnose führen. Es gibt aber auch Grenzfälle, bei denen wir normale oder nur mäßig verringerte Werte finden. Eine Betrachtung der drei Gruppen zeigt, daß bei den Säuglingen und Kleinkindern die Bikarbonatwerte durchschnittlich niedriger liegen als bei den Erwachsenen. Dem entspricht die Erfahrung, daß die renale Acidose bei Kindern akuter und schwerer verläuft als bei älteren Patienten.

Mit dem Absinken des Bikarbonatspiegels steigen die Chloride an, wie die vielfach verwendete Bezeichnung «hyperchlorämische» renale Acidose ausdrückt (Cl-Normalwert 105 mÄq/l). Es ist sehr naheliegend anzunehmen, daß es durch die hohe Bikarbonatausscheidung zu einer kompensatorischen Chloridretention kommt, damit der Anionengehalt konstant bleibt. Nach Beobachtungen verschiedener Autoren (1, 51, 53, 78, 106) besteht ein reziprokes Verhältnis zwischen Bikarbonat- und Chloridrückresorption in der Niere, so daß die Summe beider Ionen im Serum ungefähr konstant ist (126—130 mÄq/l).

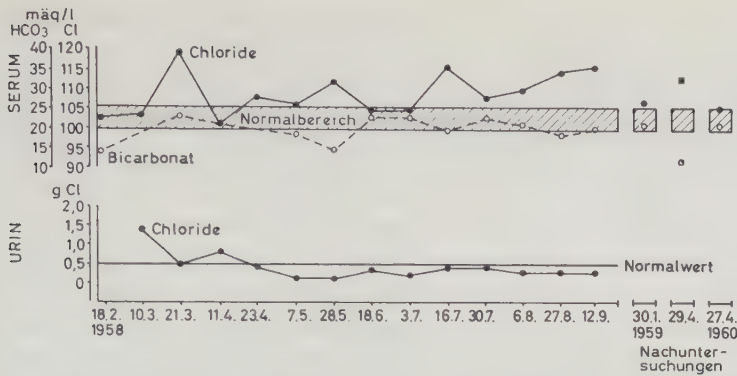


Abb. 2. A. W. Chlorid- und Bikarbonatwerte (in mEq/l) im Blut und Chloridwerte im Urin (in g/24 Std.)¹ während des Klinikaufenthaltes und bei drei Nachuntersuchungen.

Obwohl der Serum-Cl-Spiegel während der ganzen Dauer des klinischen Aufenthaltes unseres Kindes deutlich erhöht war, wurden keine übermäßig hohen Werte gemessen, wie sie von *Payne* erwartet und von manchen anderen Autoren berichtet werden. Dabei bestanden aber Zeichen einer schweren Acidose. Eine Erklärung hierfür gibt das Ionogramm (Abb. 3). Es bestand sowohl vor Einsetzen der Therapie als auch einige Monate danach eine Erhöhung des Säurerestes im Serum. Dieser errechnet sich aus den Gesamtbasen minus Cl, HCO_3 , HPO_4 und Eiweiß und setzt sich aus SO_4 und organischen Säuren zusammen. Er liegt normalerweise (27, 82) bei 7 mEq/l. Eine Woche nach der Aufnahme lag der Säurerest bei unserem Kinde bei 42 mEq/l (25. 2. 58), um dann unter Alkalithherapie mit häufigen Schwankungen langsam abzusinken. Ob es sich dabei um eine Vermehrung des Säurerestes oder der organischen Säuren handelte, wurde nicht festgestellt. Auch bei anderen Patienten wurde über eine Erhöhung des Säurerestes berichtet (1, 7, 27).

Noch ein anderer Befund wurde aus dem Ionogramm des hier beschriebenen Kindes deutlich. Schon vor Einsetzen der Therapie bestand eine ausgeprägte Hyperelektrolytämie. Man sieht im Ionogramm vom 18. 2. 58 eine leichte Vermehrung des Natrium, die

¹ Für die Angabe von Normalwerten der verschiedenen Ionen im Urin konnten wir nicht auf umfangreiche Untersuchungen zurückgreifen. Die in dieser und den folgenden Abbildungen angegebenen Werte sind das Ergebnis von Untersuchungen an einzelnen, gesunden Kindern.

am 25. 2. einen recht hohen Wert erreichte. Die Abbildungen 3 und 4 zeigen, daß der Na-Spiegel über Monate hin hoch blieb, so daß der Gesamtbasenspiegel 155 mÄq/l überschritt, trotzdem der Kaliumwert im Serum relativ niedrig war. Bei der Entlassung des Kindes war die Hyperelektrolytämie zurückgegangen, aber schon bei der ersten Nachuntersuchung zeigte sich ein erneuter Anstieg der Gesamtbasen, der bei der zweiten Kontrolle noch viel ausgeprägter war. Eine Erklärung für die Hyperelektrolytämie ist nicht leicht zu finden. Die hohen Flüssigkeitsverluste waren durch entsprechende Zufuhr so gut ausgeglichen, daß eine Hämokonzentration ausgeschlossen erscheint. Aus Abbildung 3 geht hervor, daß bei unserer Patientin die Hyperelektrolytämie zu den Zeiten besonders ausgeprägt war, in denen auch eine Steigerung des Säurerestes bestand. Es wäre daran zu denken, daß als Folge des erhöhten Säurerest-Spiegels im Blut in der Niere vermehrt Natrium rückresorbiert wurde. Eine ähnliche Beziehung zwischen Säurerest und Hyperelektrolytämie ließ sich bei den anderen in diesem Zusammenhang erwähnten Patienten entweder nicht nachweisen (1, 21), oder es liegen keine vollständigen Angaben über das Ionogramm vor (5, 75).

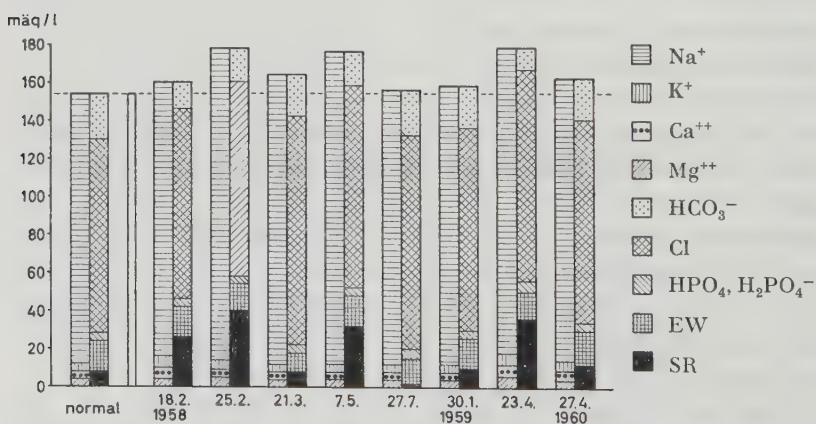


Abb. 3. A.W. Serumionogramm während des Klinikaufenthaltes und bei drei Nachuntersuchungen.

² Die Bestimmung der Kationensäule ist bis auf Mg-Messungen vollständig. Es ist anzunehmen, daß die Mg-Werte keine großen Schwankungen aufwiesen, so daß der errechnete Gesamtbasenspiegel korrekt ist. Auf der Anionenseite wurden HCO_3^- , Cl^- , PO_4^- und Eiweiß bestimmt, der Säurerest als Differenz dieser Ionen zum Gesamtbasenspiegel errechnet.

Der Verlust fixer Basen im Urin.

Die Niere ist bei renaler Acidose nicht in der Lage, einen sauren Urin auszuschcheiden. Sie braucht, um die im Stoffwechsel ständig anfallenden Anionen zu eliminieren, entsprechend viel Basen. Dadurch gehen dem Körper ständig fixe Basen verloren. Natrium,

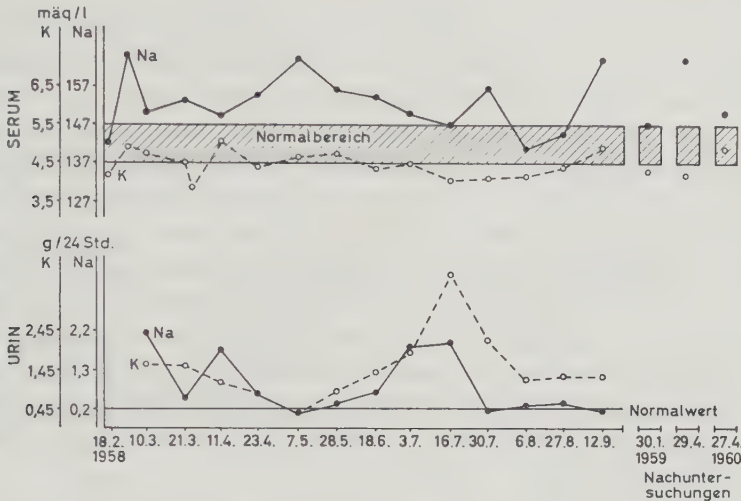


Abb. 4. A. W. Natrium- und Kaliumwerte im Blut (in mEq/l) und im Urin (in g/24 Std.) während des Klinikaufenthaltes und bei drei Nachuntersuchungen.

Kalium und Calcium stehen für diesen Mechanismus zur Verfügung, wobei das Calcium im Knochen mengenmäßig die größte Reserve darstellt. Die von uns beschriebene Patientin schied vermehrt Natrium und Kalium im Urin aus (Abb. 4). Demzufolge war der Serumkaliumspiegel trotz zusätzlicher Alkaligaben zeitweise erniedrigt oder lag im unteren Schwankungsbereich des Normalen. Eine gleichartige Beziehung zwischen der Natriumausscheidung im Urin und dem Serumnatriumspiegel ist nicht festzustellen. Das liegt unseres Erachtens daran, daß das Natrium der extracellulären Flüssigkeit einerseits durch das an Stelle des Bikarbonats vermehrt rückresorbierten Chlors, zum anderen vielleicht durch eine Erhöhung des Säurerestes zurückgehalten wurde. Diese Befunde zeigen sehr eindrucksvoll, daß der Natrium- und Kaliumstoffwechsel bei einer Störung der renalen Acidogenese vermehrt belastet wird. Dementsprechend wurden bei mehreren Patienten

mit renaler Acidose als Zeichen des schweren Kaliummangels Muskelschwäche, lähmungsartige Zustände und EKG-Veränderungen beobachtet. Es ist möglich, daß auch die häufigen Angaben über Muskelhypotonie und Abgeschlagenheit zu einem Teil auf Kaliummangel zurückzuführen sind.

Die Störungen des Calcium- und Phosphatstoffwechsels.

Calcium- und Phosphatverluste durch die Niere: Bei unserer Patientin lag die Ausscheidung von Calcium im Urin stets im normalen Bereich (Abb. 5). Das gleiche gilt mit Ausnahme der Analyse vom 3. 7. auch von der Phosphatausscheidung. Abgesehen von den ersten Wochen der klinischen Beobachtung war der Serum-Calciumspiegel sowie der Serum-Phosphatwert stets normal. Von der großen Zahl der Patienten, die im Säuglingsalter erkrankten, wurden nur bei zwei Kindern Untersuchungen über die Ausscheidung von Calcium im Urin angestellt. Sie lagen ebenso wie bei unserem Kinde im normalen Bereich. Dagegen sind die Angaben über die Calciumausscheidung der Gruppen II und III zahlreicher. Hier wurde häufig eine vermehrte Ausscheidung von Ca und P im Urin festgestellt.

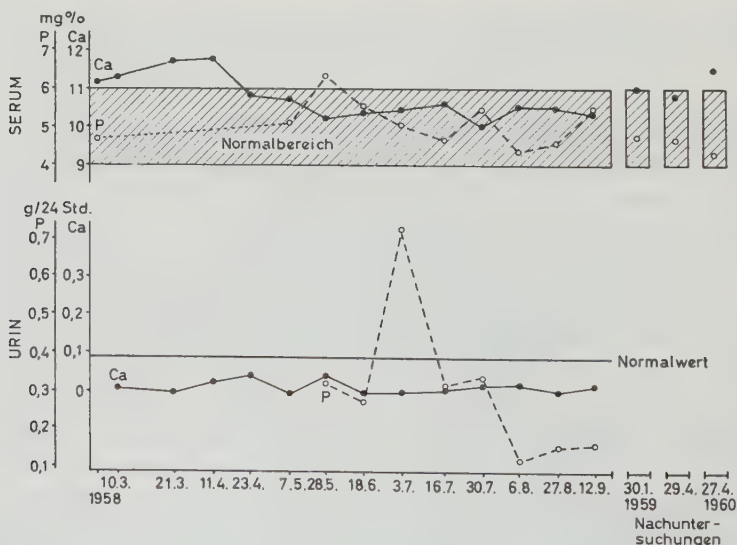


Abb. 5. A. W. Calcium- und Phosphatwerte im Blut (in $\text{mg}\%$) und im Urin (in $\text{g}/24 \text{ Std.}$) während des Klinikaufenthaltes und bei drei Nachuntersuchungen.

Knochenveränderungen und Calciumausscheidung gehen nicht immer parallel. Bei drei Patienten der Gruppe III ließ sich keine vermehrte Calciumausscheidung im Urin beobachten, obwohl man nach dem Grade der Nierenveränderungen eine solche erwartet hätte.

Die Calcium-Phosphor-Homöostase im Serum und osteomalacische Knochenveränderungen: Albright hält die im Verlauf der renalen Acidose auftretenden Calcium- und Phosphatverluste im Urin für die Ursache schwerer Verkalkungsstörungen. Über einen Reiz der Nebenschilddrüsen kommt es zu einer Hemmung der Phosphatrückresorption in den Nierentubuli, so daß als Folge zusätzlicher renaler Phosphatverluste der Serumphosphorspiegel sinken soll.

Tetanische Erscheinungen werden bei diesem Krankheitsbild nicht beobachtet. Das ist dadurch zu erklären, daß der Blutcalciumspiegel meist normal oder nur sehr wenig erniedrigt ist. Durch die Acidose ist aber in jedem Fall so viel dissoziiertes Calcium vorhanden, daß es nicht zur Tetanie kommt. Es gibt nur einen Fall von Tetanie, der im Zusammenhang mit diesem Krankheitsbild immer wieder zitiert wird (65).

Die Knochenveränderungen sind eine Folge des Calcium- und zugleich Phosphatentzuges aus dem Knochengewebe. Dadurch werden die Osteoblasten zu vermehrter Tätigkeit angeregt. In dem Versuch, den Verlust durch Neubildung von Gewebe zu ersetzen, bilden sie Knochengrundsubstanz im Überschuß. Da diese jedoch nicht ausreichend verkalken kann, werden die Knochen weich und biegsam und neigen zu Pseudofrakturen nach Belastung. Bei Kindern finden wir häufig alle Zeichen einer Rachitis. Es kommt zu einem Zurückbleiben im Wachstum. Im Serum steigt als Zeichen vermehrter Osteoblastentätigkeit die alkalische Phosphatase an. (Normalwerte beim Erwachsenen 3—5 Bodanski-Einheiten, 0,3 Kay-Einheiten, 6,0 Jenner-Kay-Einheiten, 15,0 King-Armstrong-Einheiten).

Wie stark die einzelnen Befunde ausgeprägt sind, hängt wesentlich von der Dauer der Calciummobilisierung aus dem Knochen ab. Bei den verschiedenen Patienten variierten sie von geringfügiger Abnahme der Schattendichte im Röntgenbild bis zu schwerer Verkrüppelung. Osteomalacische und rachitische Knochenveränderungen wurden nur bei den Patienten gefunden, bei denen der Beginn der Krankheit bereits Jahre zurücklag. Ob sie allein auf

die vermehrten Calcium- und Phosphatverluste im Urin oder zusätzlich auch auf die acidotische Stoffwechselstörung zurückgeführt werden können, muß mangels ausreichender exakter Untersuchungen offen bleiben. Aus diesem Sachverhalt ergibt sich ferner die Frage, ob die im Säuglingsalter akut auftretende Form der renalen Acidose (*Typ Lightwood*) von der chronischen Form, die mit Nephrocalcinose und Knochenveränderungen einhergeht (*Typ Albright*), lediglich durch die Dauer der Störung unterschieden ist, während das Grundleiden in beiden Fällen das gleiche ist. Auch darüber lassen sich beim gegenwärtigen Stand des Wissens nur Vermutungen anstellen, die weder abzulehnen noch zu beweisen sind. In der Literatur wird nur bei zwei Patienten ein Übergang von einem *Lightwood*- in ein *Albright*-Syndrom angenommen (106, 108).

Die Nephrocalcinose.

Dagegen bestehen begründete Anhaltspunkte für die Annahme, daß die Nephrocalcinose nicht ausschließlich Folge der Störung des Calcium- und Phosphatstoffwechsels ist. Es handelt sich dabei um Kalkablagerungen im Nierenbecken, in den Pyramiden und den Kelchen. Die Tubuli contorti waren von den Veränderungen meist nicht betroffen. Seltener wird über Ca-Ablagerungen im peritubulären Bindegewebe, den Sammelröhren oder in allen Zellarten des Nierengewebes berichtet (55, 75).

Nierenverkalkung und besonders Steinbildung rufen nicht zu übersehende Symptome hervor. Bei den Erwachsenen sind Schmerzen in der Nierengegend, Koliken, Abgang von Steinen außer Müdigkeit und Leistungsunfähigkeit die am häufigsten angegebenen Beschwerden. Diese Gruppe zeigt die typischen Veränderungen im Ca- und P-Haushalt, so daß über Ursache und Folge scheinbar kein Zweifel besteht. Anders ist das bei den Kindern, bei denen keine Störungen im Calcium- und Phosphatstoffwechsel festgestellt werden können. Bei ihnen bestehen selten röntgenologisch nachweisbare Nierenverkalkungen und sehr selten rachitische Knochenveränderungen (Abb. 1). Dennoch kann man nicht sicher sein, daß wirklich keine Nierenverkalkung besteht. Zehn von diesen Kindern sind gestorben, und alle zeigten bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung Kalkablagerungen in den Nieren. Sechs von ihnen waren vorher röntgenologisch negativ. Die Aus-

scheidung von Ca und P im Urin wurde bei keinem dieser Kinder gemessen. Das Auftreten einer Nierenverkalkung bei diesen Patienten, die zu Beginn der Erkrankung zwischen zwei und sieben Monate alt waren, spricht gegen die Hypothese, daß die Nephrocalcinose eine Folge der vermehrten Calciumausscheidung ist. Die Zeit zwischen dem Einsetzen der Symptome und Beginn der Therapie betrug wenige Wochen, während sich die Verkalkungserscheinungen bei den Erwachsenen erst nach Jahren manifestierten. Es ist daran zu denken, daß die Verkalkung unmittelbare Folge der bisher unbekannten ursächlichen Nierenschädigung sein kann (86). Diese Befunde sind ein Unsicherheitsfaktor für die Prognose. Man muß, auch wenn röntgenologische Anhaltspunkte dafür fehlen, mit der Möglichkeit rechnen, daß bereits eine Nephrocalcinose besteht.

Ätiologie der renalen Acidose

Allgemeines.

Die Frage der Ätiologie ist noch nicht eindeutig geklärt. Immerhin besteht bei fast allen Autoren darüber Einigkeit, daß es sich um einen von der Niere ausgehenden Schaden handelt, der verschiedene Störungen des Stoffwechsels und vegetativer Funktionen nach sich zieht.

Familiäre und congenitale Genese.

Die Möglichkeit einer Entstehung auf congenitaler Grundlage betonten *Greenspan* (34) und *Cooke und Kleeman* (19). *Carré, Wood und Smallwood* (18) und *Reubi* (82) dagegen halten einen erworbenen Schaden für wahrscheinlicher, da ihre Patienten früher gesund waren und es später wieder wurden. Für ein familiäres Auftreten sprachen hauptsächlich Befunde von *Smith und Schreiner* (96) und *Elkinton* und Mitarbeitern (115).

Sulfonamidintoxikation.

Begreiflicherweise wird immer wieder die Frage aufgegriffen, ob Sulfonamidmedikation ein solches Krankheitsbild hervorrufen kann (*Engel*, 26). Seit *Pitts und Alexander* (77) die carboanhydrasehemmende Wirkung dieser Stoffe festgestellt haben und immer wieder bei der Beschreibung dieses Krankheitsbildes darauf

hingewiesen wird, haben verschiedene Autoren die Anamnese ihrer Patienten auf frühere Verordnungen von Sulfonamiden geprüft. Selbst wenn solche Stoffe gegeben wurden, ist es nicht leicht festzustellen, ob wirklich diese Therapie zu der nachfolgenden Nierenkrankheit geführt hat. Da die renale Acidose im Anschluß an Infekte auftreten kann, die häufig mit Sulfonamiden bekämpft werden, ist es nachträglich schwer zu entscheiden, welcher Faktor der auslösende war.

Infekte.

Die meisten Autoren sehen in den Auswirkungen eines vorangegangenen Infektes die wahrscheinlichste Ursache der Nierenschädigung (1, 26, 51, 75, 82, 106). Nicht renale Infekte: Am häufigsten werden bei Kindern Infekte des Respirationstraktes, Gastroenteritiden, Mittelohrentzündungen und Masern erwähnt. Bei unserem Kinde wurden die ersten Symptome im Anschluß an eine Stomatitis beobachtet.

Infektionen der Nieren- und Harnwege: Bei mehreren Patienten wurde eine Pyelitis bzw. Pyelonephritis festgestellt, aber es war nicht zu entscheiden, ob sie primär oder im Verlaufe der Erkrankung entstanden waren. Bei Patienten mit Nierenverkalkung muß man damit rechnen, daß die Nephrocalcinose eine interkurrent auftretende Pyelonephritis unterhalten kann, so daß diese zu einer chronischen Nierenerkrankung führt. Tabelle II gibt über Untersuchungen zum Nachweis einer Harnwegsinfektion Aufschluß. Die Untersuchungen wurden kurz nach der Aufnahme ins Krankenhaus gemacht und stellen den Befund bei voll ausgeprägten Zeichen einer Acidose dar. Man kann daraus wohl entnehmen, daß einer Infektion der Nieren und ableitenden Harnwege wahrscheinlich eine Bedeutung bei der Entstehung der renaln Acidose zukommt.

TABELE II

Untersuchungen über Infektionen der Nieren- und Harnwege in den verschiedenen Altersgruppen (Gruppe I, II, III)

Gruppe	Kultur		Leukozyten und Eiter	Keine Besonderheiten
	+	—		
I	25	25	13 weitere	20
II	8	5	5 weitere	1
III	2	5	7 weitere	6

Wir nehmen an, daß bei dem oben beschriebenen Kinde eine chronische interstitielle Nephritis die Ursache der Nierenveränderung war. Diese Möglichkeit wird in der Literatur über renale Acidose selten erwähnt. Man weiß, daß eine lange bestehende interstitielle Nephritis zu einer allgemeinen tubulo-glomerulären Niereninsuffizienz führen kann. Es kommen aber auch in einem früheren Stadium isolierte Schädigungen der Tubulusfunktion vor, so daß die Differentialdiagnose gegenüber der renalen hyperchlorämischen Acidose und der von *Fanconi* beschriebenen familiären juvenilen Nephronophthie schwer zu stellen ist. Man hat diese Art der Nierenerkrankung früher als reine Alterserscheinung betrachtet. Diese Ansicht trifft nach neueren Untersuchungen nicht mehr zu (4, 10, 84).

Das histologische Bild der Niere gibt wenig Anhaltspunkte, aus denen man auf die Ätiologie schließen könnte. Es bestehen meist nur uncharakteristische Veränderungen an den Tubuli; insbesondere fehlen Zeichen einer Entzündung. Es ist aber möglich, daß die meist diffusen Kalkablagerungen chronische oder entzündliche Veränderungen verdecken und man darum so wenig aus dem Präparat entnehmen kann.

Zum Begriff der «idiopathischen» renalen Acidose.

Renale Acidosen sind als Begleit- und Folgezustände anderer Krankheitsbilder beschrieben worden, zum Beispiel beim Fanconi-Syndrom, bei der Cystinurie (21), beim Lowe-Syndrom (21, 94), beim Marfan-Syndrom (6), nach Ureterosigmoidostomie (24, 114), bei Vitamin D-Intoxikation und bei der idiopathischen Hypercalcämie (116). Wie verschieden die Krankheitsbilder sein können, die mit einer renalen Acidose einhergehen, zeigen anschaulich Arbeiten von *De Toni* (24) und von *James* (48). Wir vermuten, daß auch der von *Lightwood* und *Albright* beschriebenen Form dieser Erkrankung, die bis jetzt meist als «idiopathische» renale Acidose bezeichnet wurde, keine einheitliche Krankheit zugrunde liegt. Es handelt sich dabei wahrscheinlich um einen Symptomenkomplex, der nach verschiedenen, bisher noch nicht klar erkannten und gegeneinander abgegrenzten Krankheitsbildern auftritt. Gemeinsam ist diesen Störungen nach unserer Ansicht, daß sie eine Schädigung des tubulären Systems hervorrufen, durch die die besprochenen Veränderungen auftreten.

Therapie und Prognose der renalen Acidose

Die Therapie des besprochenen Krankheitsbildes ist rein symptomatisch. Man führt dem Körper Basen zu, um deren ständigen Verlust durch die Nieren zu ersetzen und um zu verhüten, daß die Calciumdepots im Knochen angegriffen werden. Am besten eignet sich zu diesem Zweck Natriumzitrat. Man gibt dieses Salz gewöhnlich in einer von *Albright* angegebenen Lösung aus 98 g Natriumzitrat und 140 g Zitronensäure auf 1000 ccm Wasser (1 ccm dieser Lösung enthält 1,0 mÄq Na) oder in der von *Lightwood* angegebenen Konzentration von 100 g Natriumzitrat und 60 g Zitronensäure auf 1000 ccm Wasser, die von Kindern oft besser vertragen wird. Mit dieser Behandlung verfolgt man zwei Ziele: Man führt dem Körper die nötigen Basen zu, ohne die Anionenlast merklich zu erhöhen, da die Zitronensäure als schwache Säure kaum dissoziiert und schnell im Kohlehydratstoffwechsel verbrannt wird. Die zusätzliche Gabe von Zitronensäure bewirkt eine leichte intestinale Acidose, die die Calciumresorption aus dem Magen-Darmtrakt fördern soll. Auch Na-Laktat, Na-Bikarbonat und alkalische Mischpulver finden Verwendung. Na-Chlorid eignet sich dagegen nicht als Alkaliträger.

Die nicht leichte Dosierung der Alkalisalze hängt von der Schwere des klinischen Bildes und vom Ansprechen auf die Therapie ab. Man beginnt in der Regel mit 50 ccm *Albright'scher* Lösung/Tag und steigert langsam, im Bedarfsfalle bis auf 100 ccm/Tag. Unter dieser Therapie trat bei den meisten Patienten eine deutliche Besserung ein. Es empfiehlt sich nicht, die Dosis viel höher zu halten, da dabei leicht die Gefahr einer Alkalose besteht. Bestehen bereits Zeichen einer Knochendemineralisierung, muß außerdem Calcium und Vitamin D zugeführt werden, bis das Skelettsystem ausreichend verkalkt ist. Man gibt beides in hohen Dosen.

Als Zusammenfassung aller therapeutischen Maßnahmen ergibt sich:

1. reichliche Flüssigkeitszufuhr bei Dehydrierung,
2. Substitutionstherapie mit Alkalien,
3. hohe Dosen Calcium und Vitamin D, wenn Knochenveränderungen bestehen,
4. salzlose Kost.

Unter einer solchen Behandlung konnten bei fast allen Patienten Erfolge erzielt werden. Es werden schlagartige, geradezu er-

TABELLE III

Ergebnisse nach Behandlung der renalen Acidose in den drei Altersgruppen

Gruppe	Dauerheilungen	Besserungen	Todesfälle
I	56	17	10
II	0	15	1
III	0	13	2

staunliche Besserungen berichtet, andererseits aber auch nur langsame und sehr wechselnde Erfolge. Dauerheilungen werden nur von Kindern berichtet, bei denen noch keine Nierenverkalkung bestand (Gruppe I). Seit man in den letzten Jahren die Alkalitherapie in ihren verschiedenen Möglichkeiten genau ausgearbeitet hat, hat sich die Beurteilung des Krankheitsbildes sehr geändert. Während die ersten Kinder, über die in diesem Zusammenhang von *Lightwood* 1935 berichtet wurde, alle starben, kann heute die Prognose günstiger gestellt werden (113), wenn der Nierenschaden früh genug erkannt wird und keine Komplikationen dazu kommen. Von den 35 Kindern, die *Lightwood* und Mitarbeiter (57) in ihrer letzten Arbeit 1953 beschrieben, leben alle noch und sind bis auf drei geheilt. Bei Patienten mit Knochenent- und Nierenverkalkung können keine Heilungen, sondern nur Besserungen erzielt werden. Man erhält aber auch hier, wenigstens teilweise, sehr gute Erfolge, hauptsächlich hinsichtlich des subjektiven Befindens. Polyurie und Hypostenurie waren, soweit vorhanden, die hartnäckigsten Symptome. Fast ebenso wenig läßt sich der hohe Urin-pH beeinflussen. Die Behandlung ist durchzuführen, bis das Plasmabikarbonat mindestens drei Monate lang über 20 mÄq/l gelegen hat und Kinder gut an Gewicht zunehmen. Man verringert dann die Alkalimenge auf die Hälfte und setzt sie ganz ab, wenn eine Kontrolle der Serumelektrolyte nach zwei Wochen normale Befunde ergibt. Weitere Kontrollen in zunehmenden Zeitabschnitten sind nötig. Bei vorzeitigem Absetzen der Therapie werden schwere Rückfälle beobachtet.

Zusammenfassung

Es wird ein an der Universitätskinderklinik Erlangen beobachtetes, zweieinhalbjähriges Mädchen mit renaler Acidose beschrieben.

An Hand der Befunde dieser Patientin und der Literatur über renale Acidose, wie sie von *Lightwood* und *Albright* erstmalig beschrieben wurde, werden ihre klinischen Erscheinungsbilder, Pathogenese, die Störungen der Nierenfunktion und deren Folgen hinsichtlich des Serumionogrammes, des Verlustes

fixer Basen im Urin und der Veränderungen im Calcium- und Phosphathaushalt besprochen. Ferner werden die bisher geäußerten Ansichten über die Ätiologie der renalen Acidose zusammengefaßt. Als eine weitere, ätiologisch bisher wenig beachtete Möglichkeit nennen wir die interstitielle Nephritis. Es wird die Vermutung geäußert, daß auch der «idiopathischen» renalen Acidose kein einheitliches Krankheitsbild zugrunde liegt. Wir nehmen an, daß sie einen Symptomenkomplex darstellt, der nach verschiedenen, im einzelnen bis jetzt noch nicht erkannten Krankheiten auftritt.

Abschließend wird auf die Therapie und Prognose der renalen Acidose eingegangen.

Summary

This is a description of a two-and-a-half-year-old girl with renal acidosis studied in the Children's Clinic of the University of Erlangen.

On the basis of the findings in this patient and the literature on renal acidosis, as first described by *Lightwood* and *Albright*, the pathogenesis, disturbances of renal function and their effect on the serumionogram, the loss of fixed bases in the urine and the changes in calcium and phosphatemetabolism are discussed. Also summarized are the views published on the aetiology of renal acidosis. As a further possibility, from the aetiological angle, which has been given little consideration, we regard interstitial nephritis. The suggestion is put forward that even the "idiopathic" renal acidosis is not a disease entity. We assume that it is a syndrome which may appear after a variety of illnesses which have not been precisely identified.

Finally the therapy and prognosis of renal acidosis are considered.

Résumé

Description d'un cas d'acidose rénale observé à la clinique infantile universitaire d'Erlangen chez une fillette âgée de deux ans et demi.

Les manifestations cliniques de la malade, la pathogénèse, les troubles de la fonction rénale et leurs conséquences sur le ionogramme sérique, les modifications de l'équilibre calcium-phosphore font l'objet d'une discussion et sont interprétés à la lumière des données de la littérature sur l'acidose rénale telle qu'elle fut décrite pour la première fois par *Lightwood et Albright*. En outre, les opinions émises jusqu'ici sur l'étiologie de l'acidose rénale ont été résumées et, comme possibilité étiologique, nous y ajoutons la néphrite interstitielle dont on a peu tenu compte jusqu'à présent. En ce qui concerne l'acidose rénale « idiopathique », des doutes sont émis au sujet de son entité nosologique. Nous pensons qu'elle constitue un syndrome pouvant survenir au cours de maladies diverses mais n'ayant pu être identifiées dans chaque cas particulier.

Dans la conclusion, il est question du traitement et du pronostic de l'acidose rénale.

Bibliographie

1. *Albright, F.; Consolazio, W. W.; Coombs, F. S.; Sulkowitch, H. W. and Talbott, J. H.*: Metabolic studies and therapy in a case of nephrocalcinosis with rickets and dwarfism. *Bull. J. Hopkins Hosp.* 66: 7 (1940).

2. *Albright, F.; Burnett, Ch. H.; Parson, W.; Reifstein, E. C. and Roos, A.*: Osteomalacia and late rickets. *Medicine* 25: 399 (1946).
3. *Albright, F. and Reifstein, E. C.*: The parathyroid glands and metabolic bone disease (The Williams and Wilkins Co., Baltimore 1948).
4. *Arraga, A.*: Néphrite interstitielle chez un enfant. *Arch. de Méd. Enf.* 7: 285 (1904).
5. *Antopol, W.; Lehr, D.; Chury, J. and Sprine, H.*: Changes in the urinary tract and other organs after the administration of three sulfanilamide derivatives. *Arch. Path.* 31: 592 (1941).
6. *Asperger, H. und Cecchini, M.*: Über einen Fall von Marfan- kombiniert mit Lightwood-Syndrom. *Wien. Klin. Wschr.* 49: 926 (1959).
7. *Baines, G. H.; Barclay, J. A. and Cooke, W. T.*: Nephrocalcinosis associated with hyperchloremia and low plasma bicarbonate. *Quart. J. Med.* 14: 113 (1945).
8. *Barber, H.*: Chronic interstitial nephritis in children. *Brit. Med. J.* II/2: 1204 (1913).
9. *Berliner, R.; Kennedy, T. and Hilton, J.*: Effect of maleic acid on renal function. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 75: 791 (1950).
10. *Blaikie, J. B.*: A case of nephritis simulating diabetes insipidus. *Lancet* II: 893 (1904).
11. *Bland, J. H.*: Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes, S. 74 u. 429 (Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1959).
12. *Boutourline-Young, H. J.*: Nephrocalcinosis infantum with hyperchloremic acidosis. *Brit. Med. J.* I: 181 (1949).
13. *Boyd, G. L.; Courtney, A. M. and McLachlan, I. F.*: The metabolism of salts in nephritis. *Amer. J. Dis. Childr.* 32: 29 (1926).
14. *Boyd, J. D. and Stearns, G.*: Late rickets resembling the Fanconi-Syndrome. *Amer. J. Dis. Childr.* 61: 1012 (1941).
15. *Boyd, J. D. and Stearns, G.*: Concomitance of chronic acidosis with late rickets. *Amer. J. Dis. Childr.* 64: 594 (1942).
16. *Burnett, C. H.; Burrows, B. A. and Commons, R. R.*: Kidney function in osteomalacia resulting from renal acidosis. *J. Clin. Invest.* 27: 527 (1948).
17. *Butler, A. M.; Wilson, J. L. and Farber, S.*: Dehydration and acidosis with calcification of renal tubules. *J. Ped.* 8: 489 (1936).
18. *Carré, I. J.; Wood, B. S. B. and Smallwood, W. C.*: Idiopathic renal acidosis in infancy. *Arch. Dis. Childh.* 29: 326 (1954).
19. *Cooke, R. E. and Kleeman, Ch. R.*: Distal tubular dysfunction with renal calcification. *Yale J. Biol. Med.* 23: 199 (1950).
20. *Dancis, J.; Birmingham, J. R. and Leslie, S. H.*: Congenital diabetes insipidus resistant to treatment with pitressin. *Amer. J. Dis. Childr.* 75/I: 316 (1948).
21. *Debré, R.; Royer, P. et Lestrade, H.*: Les insuffisances congénitales du tubule rénal chez l'enfant. *Semaine Hôp.* 32: 225 (1956).
22. *Dent, C. E.*: Rickets and osteomalacia from renal tubule defects. *J. Bone and Joint Surg.* 34: 266 (1952).
23. *De Toni, G.*: Remarks on the relation between renal rickets and renal diabetes. *Acta Paed., Stockh.* 16: 479 (1933).
24. *De Toni, G. and Durand, P.*: Observations on two opposite clinical situations: renal acidosis and alkalosis. *Ann. Paediat.* 193: 257 (1959).

25. *Doxiadis, S. A.*: Idiopathic renal acidosis in infancy. *Arch. Dis. Childh.* 27: 409 (1952).
26. *Engel, W. J.*: Nephrocalcinosis. *J. Amer. Med. Ass.* 145: 288 (1951).
27. *Faber, H. K.; Abramson, M. and Silverberg, R. J.*: The Butler-Albright-Syndrome of tubular nephropathy: acidosis, late rickets, dwarfing, diabetes insipidus and nephrocalcinosis. *Stanford Med. Bull.* 6: 157 (1948).
28. *Fanconi, G.; von Albertini, A. und Zellweger, H.*: Osteopathia acidotica pseudorachitica. *Helv. Paediat. Acta* 3: 95 (1948).
29. *Fanconi, G.*: *Lehrbuch der Paediatric* (Benno Schwabe & Co., Basel 1958).
30. *French, A. J.*: Hypersensitivity in the pathogenesis of the histopathologic changes associated with sulfonamide chemotherapy. *Amer. J. Path.* 22: 679 (1946).
31. *Gilman, A. and Brazeau, P.*: The role of the kidney in the regulation of acid-base-metabolism. *Amer. J. Med.* 15: 122 (1953).
32. *Goodman, L. S. and Gilman, A.*: *Pharmacological basis of therapeutics.* p. 840 (Macmillan Co., New York 1955).
33. *Graham, G. and Oakley, W. G.*: The treatment of renal disease. *Arch. Dis. Childh.* 13: 1 (1938).
34. *Greenspan, E. M.*: Hyperchloremic acidosis and nephrocalcinosis. *Arch. Int. Med.* 83: 217 (1949).
35. *Gsell, O.; v. Rechenberg, H. K. und Miescher, P.*: Die primär-chronische interstitielle Nephritis. Klinische, experimentelle und ätiologische Untersuchungen. *Deutsch. Med. Wschr.* 82: 1673, 1718 (1957 II).
36. *Hadorn, W.*: Osteomalacie mit paroxymaler, hypokaliämischer Muskellähmung; ein neues Syndrom. *Schweiz. Med. Wschr.* 78/II: 1238 (1948).
37. *Hamperl, H. und Wallis, K.*: Über renalen Zwergwuchs ohne und mit (renaler) Rachitis. *Ergbn. Inn. Med. Kinderheilk.* 45: 589 (1933).
38. *Hartmann, A. F.*: Clinical studies in acidosis and alkalosis. Use and abuse of alkali in states of bicarbonate deficiency due to renal acidosis and sulfanilamide alkalosis. *Ann. intern. Med.* 13: 940 (1939/40).
39. *Hensler, L.*: Die chronische interstitielle Nephritis. *Deutsch. Med. Wschr.* 82: 202 (1957).
40. *Hill, L. W.*: Studies in the nephritis in children. *Amer. J. Dis. Childr.* 17: 270 (1919).
41. *Hoffmann, W. S.; Parmelu, A. H. and Grossman, A.*: The mechanism of production of acidosis in premature infants by protein milk. *Amer. J. Dis. Childr.* 75: 637 (1948).
42. *Hövels, O.*: Mineral- und Wasserstoffwechsel. Unveröffentlicht.
43. *Hughes, G. and Gislason, G. Y.*: Osteonephropathy: A report of two cases. *J. Urol.* 55: 330 (1946).
44. *Hungerland, H.*: Harnorgane S. 336, Säure-Basenstoffwechsel S. 543 in *Brock, J.*: *Biologische Daten für den Kinderarzt II*, 2. Auflage (Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1954).
45. *Hungerland, H.; Schmidt, K. und Weber, G.*: Renale Acidose mit Aminoacidurie nach Carboanhydrasehemmung mittels Diamox. *Nach Zbl. Kinderheilk.* 51: 256 (1954/55).
46. *Hutchison, J. H. and McDonald, A. M.*: Chronic acidosis in infants due to renal tubular deficiency. *Acta Paed. (Stockholm)* 40: 371 (1951).

47. *Israels, S.; Delory, G. E. and Gourley, B.*: Induced renal hyperchloremic acidosis. *Ped.* 13: 64 (1954).
48. *James, J. A.*: Renal tubular disease with nephrocalcinosis. *Amer. J. Dis. Childr.* 91: 601 (1956).
49. *Jesserer, H.*: Neue Gesichtspunkte der hochdosierten Vitamin D-Behandlung. *Wien. Klin. Wschr.* 62: 129 (1950) (fortgesetzt in 63, 64, 65).
50. *Jurow, S. S. and Warthen, R. O.*: Renal hyperchloremic acidosis and nephrocalcinosis with renal rickets in a six-year-old boy. *Ped.* 16: 67 (1955).
51. *Kelsey, W. E.; Reinhart, J. B. and Fishel, J.*: Chronic acidosis of renal origin in infancy. *Ped.* 5: 689 (1950).
52. *Klinke, K.*: Der Mineralstoffwechsel. S. 270 in *Brock, J.*: Biologische Daten für den Kinderarzt II, 2. Aufl. (Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1954).
53. *Latner, A. L. and Burnard, E. D.*: Idiopathic hyperchloremic renal acidosis of infants (nephrocalcinosis infantum). *Quart. J. Med.* 19: 285 (1950).
54. *Lightwood, R.*: Ca-infarction of the kidneys. *Arch. Dis. Childh.* 10: 205 (1935).
55. *Lightwood, R.*: Calcium-infarction of renal tubules in infancy. *Proc. Roy. Soc. Med.* 39: 595 (1946).
56. *Lightwood, R.; McLagen, N. F. and Williams, J. G.*: Persistent acidosis in an infant. *Proc. Roy. Soc. Med.* 29: 1431 (1936).
57. *Lightwood, R.; Payne, W. W. and Black, J. A.*: Infantile renal acidosis. *Ped.* 12: 628 (1952).
58. *Linneweh, F.*: Zur Klinik der Harnwegsinfektionen. *Deutsch. Med. Wschr.* 82: 369, 438, 499, 765 (1957).
59. *Loeschke, A.*: Über renale Rachitis. *Monatsschr. Kinderheilk.* 78: 298 (1939).
60. *Lucas, R. C.*: A form of late rickets associated with albuminuria, rickets of adolescents. *Lancet I*: 393 (1883).
61. *Lucké, B.*: Lower nephron nephrosis. *Mil. Surg.* 99: 371 (1946).
62. *Luetscher, J. A., Jr. and Blackman, S. S., Jr.*: Severe injury to kidneys and brain following sulfathiazol administration. *Ann. intern. Med.* 18: 741 (1943).
63. *Lundback, K.*: Renal acidogenesis. *Lancet II*: 419 (1951).
64. *McCance, R. A. and Young, W.*: The secretion of urine by newborn infants. *J. Physiol.* 99: 265 (1941).
65. *McCune, D. J. and Pray, L. G.*: Nephrocalcinosis with chronic tetany. *Amer. J. Dis. Childr.* 60: 993 (1940).
66. *McCrory, W. and Maccauly, D.*: Recent advances in the management of renal disease in children. *Ped.* 19: 481, 639 (1957).
67. *McDonald, W. B.*: Congenital vitamin D-resistant diabetes insipidus of renal origin. *Ped.* 15: 298 (1955).
68. *McGregor, M. E.*: Some observations concerning renal calcification in infancy. *Arch. Dis. Childh.* 23: 145 (1948).
69. *Mitchel, A. D.*: Nephrosclerosis (chronic interstitial nephritis) in childhood. *Amer. J. Dis. Childr.* 40: 101, 345 (1930).
70. *Mudge, G. H.*: Disorders of renal tubular function. Combined staff clinic. *Amer. J. Med.* 20: 448 (1956).
71. *Newman, E. V.; Gilman, A. and Philips, F. S.*: The renal clearance of thio-sulfat in man. *Bull. J. Hopkins Hosp.* 79: 229 (1946).

72. *Payne, W. W.*: Nephrocalcinosis associated with hyperchloremia. *Proc. Roy. Soc. Med.* 39: 133 (1945).
73. *Payne, W. W.*: Persistent acidosis in infancy. *Arch. Dis. Childh.* 23: 145 (1943).
74. *Payne, W. W.*: Renal tubular defects in childhood. *Ped.* 17: 84 (1956).
75. *Peterman, M. G.*: Chronic pyelonephritis with renal acidosis. *Amer. J. Dis. Childr.* 69: 291 (1945).
76. *Pines, K. L. and Mudge, G. H.*: Renal tubular acidosis with osteomalacia. *Amer. J. Med.* 11: 302 (1951).
77. *Pitts, R. F. and Alexander, R. S.*: The nature of the renal tubular mechanism for acidifying the urine. *Amer. J. Phys.* 144: 239 (1945).
78. *Pitts, R. F.; Ayer, J. L. and Schiess, W. A.*: The renal regulation of acid-base-balance in man. The reabsorption and excretion of bicarbonate. *J. Clin. Invest.* 28: 35 (1948).
79. *Powell, B. W.*: Nephrocalcinosis in infancy. *Proc. Roy. Soc. Med.* 42: 559 (1949).
80. *Prine, G.*: Das Verhalten des Chlorothiacids bei der durch Pitressin und Desoxycorticosteronacetat induzierten Wasserretention der Ratte. *Arzneimittelforschung* 9: 591 (1959).
81. *Randerath, E. und Bohle, A.*: Die Pathomorphologie der Nierenausscheidung. S. 140 in *Büchner, F.; Letterer, E. und Roulet, F.*: Handbuch der Allgemeinen Pathologie 5: Hilfsmechanismen des Stoffwechsels (Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1959).
82. *Reubi, F.*: Die tubulären Nierensyndrome. *Ergbn. Inn. Med. Kinderheilk.* 9: 154 (1958).
83. *Richet, G. et Ardaillou, R.*: Acidose rénale. *Rev. Pract.* p. 621 (1957).
84. *Rosenkranz, A.*: Die Problematik der chronisch interstitiellen Nephritis im Kindesalter. *Neue Österr. Z. Kinderheilk.* 3/1: 29 (1958).
85. *Rosenkranz, A.*: Die anhypertone, allgemeine tubulo-glomeruläre Niereninsuffizienz im Kindesalter. *Wien. Klin. Wschr.* 38/39: Jahrgang 70 (1958).
86. *Rule, C. and Grollman, A.*: Osteonephropathy: a clinical consideration of renal rickets. *Ann. intern. Med.* 20: 63 (1944).
87. *Schoenthal, L.; Lurie, D. and Kelly, M.*: Urea clearance in normal and in dehydrated infants. *Amer. J. Dis. Childr.* 45: 41 (1933).
88. *Sarre, H. und Gayer, J.*: Funktionelle Pathologie und Orthologie der Nierenausscheidung. S. 1 in *Büchner, F.; Letterer, E. und Roulet, F.*: Handbuch der Allgemeinen Pathologie 5: Hilfsmechanismen des Stoffwechsels (Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1959).
89. *Schreiner, G. E.; Smith, H. L. and Kyle, L. H.*: Renal hyperchloremic acidosis. *Amer. J. Med.* 15: 1221 (1952).
90. *Schwab, M.*: Diamox in Klinik und Praxis. *Lederle-Berichte aus aller Welt* 25: 4 (1958).
91. *Schwartz, W. B. and Relman, A. S.*: Acidosis in renal disease. *New Engl. J. Med.* 256: 1184 (1957).
92. *Schwartz, W. B.; Hall, P. W.; Haye, R. M. and Relman, A. S.*: On the mechanism of acidosis in chronic renal disease. *J. Clin. Inv.* 38: 39 (1959).
93. *Seidel, M.*: Ein Beitrag zu renal bedingten Knochenveränderungen. *Frankf. Z. Path.* 65: 259 (1954).
94. *Seringe, Ph.*: L'acidose rénale infantile et ses formes avec rachitisme ostéomalacique. *Semaine Hôp.* p. 1082 (1957).

95. *Smith, H. W.*: The kidney structure and function in health and disease. p. 395 (Oxford Univ. Press, N.Y. 1951).
96. *Smith, L. H. and Schreiner, G. E.*: Studies on renal hyperchloremic acidosis. *J. Lab. Clin. Med.* 43: 347 (1954).
97. *Spence, J. C.*: Chronic nephritis in children. *Brit. Med. J.* II: 1124 (1928).
98. *Stapleton, T.*: Idiopathic renal acidosis. *Lancet* I: 683 (1949).
99. *Stapleton, T.*: The response of idiopathic renal acidosis to oral sodium lactat. *Acta Paed.* 43: 49 (1954).
100. *Stickler, G. B. and Hayles, A. B.*: Chronic renal tubular insufficiency in infants and children. *Amer. J. Dis. Childr.* 93: 140 (1957).
101. *West, J. R. and Kramer, J. G.*: Nephrogenic diabetes insipidus. *Ped.* 15: 424 (1955).
102. *Williams, R. H. and Henry, C.*: Nephrogenic diabetes insipidus occurring in males and transmitted by females. *J. Clin. Inv.* 25: 937 (1948).
103. *Williams, R. H. and Henry, C.*: Nephrogenic diabetes insipidus: Transmitted by females and occurring during infancy in males. *Ann. Intern. Med.* 27: 84 (1947).
104. *Zollinger, H. U.*: Chronisch-interstitielle Nephritis bei Abusus von phenacetinhaltenen Analgetica. *Schweiz. Med. Wschr.* 85: 746 (1955).
105. *Zöllner, N.*: S. 979 in *Thannhauser*: Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten, 2. Auflage (Thieme, Stuttgart 1957).
106. *Zweymüller, E. und Rössler, H.*: Chronische Vitamin D-resistente Rachitis mit Nephrocalcinose. *Helv. Paediat. Acta* 9: 28 (1954).

Nachtrag

107. *Buchborn, E. und Bock, K. D.*: Diurese und Diuretika. Ein internationales Symposium (Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1959).
108. *Landi, N.*: Acidosi renale idiopatica con nefrocalcinosi, rachitismo e nanismo. *Nach Zbl. Kinderheilk.* 54: 34 (1955).
109. *Shanks, R. A. and McDonald, A. M.*: Nephrocalcinosis infantum. *Arch. Dis. Childh.* 34: 115 (1959).
110. *Breton, A.; Gaudier, B.; Poule, C. and Nalbaum, R.*: Rachitisme vitamino-résistant et acidose tubulaire primitive. *Pédiatrie* 14: 478 (1959).
111. *McGeown, M. G. and Bull, G. M.*: The pathogenesis of urinary calculus formation. *Brit. Med. Bull.* 13: 53 (1957).
112. *Berman, L.; Hung, W. and Tina, L. U.*: Renal tubular acidosis. *Clin. Proc. of the Children's Hosp. Washington D.C.* XV/8: 183 (1959).
113. *Buchanan, E. U. and Komrover, G. M.*: The prognosis of idiopathic renal acidosis in infancy. *Arch. Dis. Childh.* 33: 172 (1958).
114. *Green, R. C. and Boyd, J. A.*: Rickets secondary to chronic hyperchloremic acidosis in ureterosigmoidostomy. *Arch. Intern. Med.* 103: 807 (1959).
115. *Elkinton, J. R.; Huth, E. J.; Webster, G. D. and McCance, R. A.*: The renal excretion of hydrogen ion in renal tubular acidosis, I, II, III. *Amer. J. Med.* 24: 554 (1960).
116. *Hövels, O. und Stephan, U.*: *Ergbn. Inn. Med. u. Kinderheilk. (in Vorbereitung).*

Adresse der Autoren: Dr. H. Fesefeldt; Prof. O. Hövels, Universitäts-Kinderklinik, Erlangen (Deutschland).

Lebenslauf

Ich wurde am 16.2.1936 als drittes Kind des Assistenten und Privatdozenten für Physik Dr. Hans Fesefeldt und seiner Frau Dr. Ilse Fesefeldt, geb. Hoffmann, in Tübingen geboren. 1939 siedelte meine Familie nach Rathenow/Havel über, wo ich im Herbst 1942 in die Jahn-Volksschule eingeschult wurde. In Rathenow erlebten wir 1945 den Einmarsch der Roten Armee. Im August desselben Jahres flohen wir in den Westen und fanden in Stiddien, einem Dorf in der Nähe Braunschweigs, Unterkunft. Im Nachbardorf Broitzem, später in Stiddien selber, besuchte ich die Volksschule weiter. Auf Grund der schlechten Lebens- und Wohnverhältnisse in Stiddien nahmen meine Eltern das Angebot von Tübinger Freunden, mich für einige Zeit als Pflegekind aufzunehmen, an. In Tübingen besuchte ich vom Sommer 1946 bis Frühjahr 1948 die Oberschule für Mädchen. Danach kehrte ich zu meinen Eltern zurück und wurde in die Braunschweiger Oberschule für Mädchen aufgenommen. Im Sommer 1950 zogen wir nach Göttingen, wo ich die dortige Oberschule für Mädchen bis zum Abitur besuchte. Die Göttinger Schulzeit wurde durch einen einjährigen Aufenthalt in den USA auf Grund eines Stipendiums des American Field Service unterbrochen. Nach dem Abitur studierte ich ein Semester an der Göttinger Universität Medizin und siedelte dann mit meiner Familie nach Erlangen über, wo ich das Medizinstudium fortsetzte und im Sommer 1957 das Physikum bestand. Nach einem klinischen Semester in Erlangen ließ ich mich an der Medizinischen Akademie Düsseldorf immatrikulieren, wo ich, mit einer Unterbrechung von einem Semester in Tübingen, bis zum Ende des Staatsexamens im Dezember 1960 studierte.

Erlangen, den 6. 2. 1961

Hella Fesefeldt

